

비타민 B₆ 필요량: 영양상태 판정지표 및 영향요인*

조 윤 옥[§]

덕성여자대학교 식품영양학과

Vitamin B₆ Requirement: Indicators and Factors Affecting*

Cho, Youn-Ok[§]

Department of Food and Nutrition, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to establish the selection of indicators for estimating and factors affecting the requirement of vitamin B₆. There has been a need to establish the human requirements of vitamin B₆ since vitamin B₆ is thought to be involved in more than one hundred biochemical reactions as a coenzyme in the metabolism of amino acids, glucose, and lipid, and the synthesis of neurotransmitters. For the review of the literature, this study included from early findings of the sixties to studies of 2009. This study suggests that plasma pyridoxal 5' phosphate (PLP) is the best single indicator of vitamin B₆ status for the healthy but not for the non-healthy. Erythrocyte aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activation by PLP as an indirect measure and urinary 4-pyridoxic acid excretion as a direct measure are useful as supporting indicators. Bioavailability, nutrient interaction, physiological need, and chronic diseases may increase the requirement for vitamin B₆. However, these effects can not be quantified due to insufficient evidences. (Korean J Nutr 2010; 43(3): 315~323)

KEY WORDS : vitamin B₆ requirement, vitamin B₆ status, vitamin B₆ indicator, vitamin B₆ DRI.

서 론

1934년 비타민 B₆가 발견된 이래 인체 건강에 미치는 비타민 B₆의 효과에 대해서 많은 연구가 있었으며, 우리나라에서도 1995년 한국인 영양권장량 제 6차 개정부터 비타민 B₆의 권장량이 설정되었다. 비타민 B₆는 식품 중에 피리독신 (pyridoxine, PN), 피리독살 (pyridoxal, PL), 피리독사민 (pyridoxamine, PM) 또는 각각의 인산화형태 (PLP, PNP, PMP)로 존재한다. 여러 가지 유도체로 흡수된 비타민 B₆의 대부분은 간으로 운반되어 pyridoxal 5'-phosphate (PLP)로 전환되며 4-pyridoxic acid (4-PA)로 이화되어 배설된다. 이와 같이 여러 유도체와 복잡한 대사물이 존재하는 섭취기준을 설정하기 위해서는 과학적인 증거에 근거한 필요량을 결정하여야 하므로, 인간의 비타민

B₆의 영양상태를 판정하는 적절한 방법의 선택은 필수적이며, 계속되는 논쟁의 주제이다. 또한 비타민 B₆가 100종이 넘는 효소의 조효소로서 아미노산, 포도당, 지질대사와 신경전달물질 합성에 관여하므로 영양상태에 영향을 미치는 요인들도 다양하며, 여러 요인들이 복합적으로 일어나는 임상 상황에 대한 고려는 비타민 B₆ 필요량 결정에 필수적이다.

그러므로 본 연구는 1960년대 이후 최근까지 발표된 논문을 고찰하여 비타민 B₆ 필요량을 결정하기 위한 적절한 영양상태 판정 방법의 선택과 비타민 B₆ 필요량에 영향을 미치는 요인들에 대한 의견을 제시하고자 하였다.

영양상태 판정지표들의 특성

비타민 B₆의 영양상태를 판정하는 적절한 방법에 대해 현재까지 보고된 것으로는 직접적인 지표로는 혈장 pyridoxal 5-phosphate (PLP), 혈장 pyridoxal (PL), 혈장 총 비타민 B₆, 소변 4-pyridoxic acid(4-PA), 소변 총 비타민 B₆, 적혈구 비타민 B₆ 등, 비타민의 농도를 측정하는 방법과 간접적인 지표로는 PLP에 의한 적혈구 아스파테이트 아미노

접수일 : 2010년 4월 9일

*This research was support by a grant (09082KFDA042) from Korea Food & Drug Administration in 2009.

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: yunokcho@duksung.ac.kr

전이효소 (aspartate aminotransferase) (α -EAST)와 알라닌 아미노전이효소 (alanine aminotransferase) (α -EALT) 활성 계수 측정, 트립토판 부하검사, 메티오닌 부하검사 등의 기능 지표를 측정하는 방법이 있다.

이들 각 비타민 B₆ 영양상태 판정 지표 간에는 장단점이 존재하여 가장 좋은 지표에 대해 의견이 일치되지 않았으므로 비타민 B₆의 영양상태를 바르게 판정하기 위해서는 여러 지표를 함께 측정하는 것이 바람직할 것이다. 또한 적절한 비타민 B₆의 영양상태 판정 지표의 선택 못지않게 중요한 것은 각 지표에 대한 분석법의 정확성 및 재현성 확보이다. 현재 비타민 B₆ 영양상태를 평가하는 지표로서 가장 적절하다고 인정되는 혈장 PLP의 경우, 효소법과 HPLC 법이 사용되는데, 최근의 연구¹⁾에서 단일 혈장을 비타민 B₆ 분석에 숙련된 25개 기관이 참가한 연구에서도 회수율은 분석방법별로 75~119%로 비교적 양호하였으나, 시험일내 변이계수 (3표본 \times 3반복/일)는 0.6~37%, 시험일간 변이계수 (20표본 \times 3반복/일)는 1.4~26%로 분석기관별 부정확도가 매우 다양하여 비록 B₆ 측정법사이의 일치도는 비교적 양호하나 실험자의 효율 및 정확성의 문제를 지적하였다.

혈장 Pyridoxal 5'-phosphate (PLP)

여러 가지 유도체로 흡수된 비타민 B₆의 대부분은 간으로 운반되어 pyridoxal 5'-phosphate (PLP)로 전환되며, 혈장 PLP 수준은 간장을 비롯한 조직의 PLP 수준을 가장 잘 반영하는 것으로 보고되었다.^{2,3)} Lui 등⁴⁾은 비타민 B₆의 체내저장량과 혈장 PLP 청소율에 관한 평형 연구에서 비타민 B₆ 섭취량 변화에 따라 혈장 PLP 수준이 반응하는 것을 보고하면서 혈장 PLP가 비타민 B₆ 영양상태 판정 지표로 가장 바람직하다고 제시 하였다. 비타민 B₆ 경구치료 (40 mg/d)의 경우도 보충 3일 만에 혈장 PLP수준은 약 10배까지 증가하였으며 이 증가된 수준이 보충 전 기간인 84일 동안 유지되었다는 후속연구⁵⁾도 보고되었다. 또한 Leklem 등⁶⁾은 많은 연구 보고들을 고찰한 후 PLP는 혈장 총 비타민 B₆ 중 70~90%, PL은 8~30%를 구성하고 있어 혈장 PLP가 비타민 B₆ 영양상태를 평가하는 지표로서 적절하며, 정상상태의 기준으로 성인의 경우 혈장 PLP 수준을 30 nmol/L 이상으로 제안하였다. 그러나 혈장 PLP 수준이 30 nmol/L 이하인 사람들에게서도 결핍 증상이 보고되지 않은 점을 들어 Lui 등⁴⁾은 혈장 PLP 수준을 20 nmol/L 이상으로 제안하였으며 이 기준은 미국의 평균필요량 설정의 근거가 되었다. 최근의 대부분 연구에서는 혈장 PLP 수준을 비타민 B₆ 영양상태 판정의 단독 또는 주요 지표로 사용하고 있으며 정상상태의 기준으로 성인의 경우

혈장 PLP 수준을 30 nmol/L 이상으로 적용한다.⁷⁻¹⁰⁾ 그러나 건강인의 경우는 혈장 PLP 수준이 비타민 B₆ 섭취량과 상관관계가 높아 비타민 B₆ 영양상태 판정의 좋은 지표가 될 수 있으나, 중환자 등 비건강인의 경우는 비타민 B₆ 섭취량이 충분할 경우도 혈장 PLP 수준이 한계결핍을 나타내기도 하였다는 보고¹¹⁾와, 류마티스관절염 환자에서도 혈장 PLP 수준이 다른 B₆의 기능적지표들과 상관관계가 높게 나타난 보고¹²⁾가 혼재되어 있어, 비건강인의 경우는 혈장 PLP 수준을 비타민 B₆ 영양상태 판정의 단독 지표로 사용할 때에는 주의를 기울여야한다. 최근에는 PLP 정량은 tyrosine apodecarboxylase를 이용한 효소법^{13,14)}과 high performance liquid chromatography (HPLC)-fluometric 법¹⁵⁻¹⁷⁾이 이용되고 있다.

적혈구 아스파테이트 아미노전이효소 (Aspartate aminotransferase) (α -EAST)와 알라닌 아미노전이효소 (alanine aminotransferase) (α -EALT) 활성계수

PLP에 의한 적혈구 아스파테이트 아미노전이효소 (aspartate aminotransferase) (α -EAST)와 알라닌 아미노전이효소 (alanine aminotransferase) (α -EALT) 활성 자극 정도를 측정하는 α -EAST와 α -EALT 활성계수는 많은 논란에도 불구하고 약 120일이라는 적혈구 수명 때문에 장기적인 영양상태 판정에 유용한 방법으로 혈장 PLP 수준과 더불어 비타민 B₆ 영양상태 판정에 많이 사용되어온 지표이다. 비타민 B₆을 0.19 mg/일, 4주간 섭취한 여성의 경우 기본 α -ELAT와 α -EAST 활성은 현저하게 감소했으나 α -EAST활성계수는 결핍식이 4주까지 변화하지 않았고 그 후 4주간의 비타민 B₆ 보충식이 후에도 변하지 않은 반면 α -ELAT는 비타민 B₆ 섭취량에 더 잘 반응하였으므로,¹⁸⁾ α -EALT활성이 α -EAST활성보다 비타민 B₆ 섭취량에 더욱 민감하다고 할 수 있으나 상대적 α -EALT활성은 α -EAST활성의 5%정도일 뿐 아니라 적혈구를 냉동 시킬 때 더욱 소실되기 쉬운 것이 단점이다. Leklem 등⁶⁾은 α -EAST 활성계수는 1.6 이하, α -EALT 활성계수는 1.25 이하를 정상수준으로 제시하였다. 그러나 α -EAST 활성계수와 α -EALT 활성 계수는 개인차가 큰 것으로 보고되었고,¹⁹⁾ α -EALT 활성계수가 식이 변화에 반응하여 서서히 안정화 되는 것으로 보고²⁰⁾된 바 있으므로 보충-고갈 연구에서 이 지표에 의거하여 비타민 B₆ 필요량을 설정시 과다하게 설정할 우려가 있다. 또한 건강인과 비건강인 모두에서 비타민 B₆ 섭취량과 상관관계가 낮은 것으로 보고되어,¹¹⁾ α -EAST 활성계수와 α -EALT 활성 계수를 비타민 B₆ 영양상태 판정의 단독 또는 주요 지표로 사용할 때에는 주의를 기울여

야한다.

소변 피리독실산 (4-Pyridoxic acid) 및 총 비타민 B₆ 배설량

4-PA는 비타민 B₆의 주요 대사산물로서 간에서 생산되어 소변을 통해 배설되므로 4-pyridoxic acid (4-PA) 배설량은 소변 비타민 B₆와 더불어 비타민 B₆ 영양상태 판정에 많이 사용되어온 지표이다. Rose 등²¹⁾은 인간의 경우, 소변으로 배설되는 B₆ 총량의 90% 이상이 4-PA로 배설됨을 보고하여 소변 4PA가 B₆ 영양상태 판정의 지표로서의 가능성을 제시하였으나, 비타민 B₆ 섭취량의 약 50%가 4-PA로 배설되고, 이 비율의 편차가 크고, 비타민 B₆ 섭취량에 즉각적으로 반응하는 것으로 나타나⁴⁾ 이 지표는 최근의 비타민 B₆ 섭취량을 반영할 수는 있어도 조직의 비타민 B₆ 포화도를 반영하기에는 부적할 수 있어 소변 4-PA 배설량을 비타민 B₆ 영양상태 판정의 단독지표로 사용하는 것은 무리가 있다. 소변 총 비타민 B₆ 배설량은 일일 비타민 B₆ 섭취량의 8~10%를 차지하며 일일 비타민 B₆ 섭취량이 1.5~2.3 mg일 때 0.8~1.1 μmol/d을 소변으로 배설하였다. Leklem⁶⁾은 4-PA 배설량은 수준이 3.0 μmol/일 이상, 소변 총 비타민 B₆ 수준이 0.5 μmol/일 이상을 정상수준으로 제시하였다. 4-PA 측정법은 HPLC-fluometric 법^{16,17)}으로 측정한다.

기타 지표

그 밖에 사용될 수 있는 지표로는 트립토판 2 g 부하시 잔투렌산 (xanthurenic acid) 소변 배설량이 65 μmol 이상 또는 메티오닌 3 g 부하시 시스타티오닌 (cystathionine) 소변 배설량이 350 μmol 이상일 때 결핍수준으로 판정할 수 있다.⁶⁾

Tryptophan 부하검사는 tryptophan 이화과정의 주요단계가 PLP의존형이라는 사실에 기초를 두고 tryptophan 2 g을 경구 투여한 후, 소변으로 배설되는 대사물, 즉 xanthurenic acid와 kynurenic acid의 배설량을 측정하는 것이다. Tryptophan 대사물은 ion-exchange chromatography 또는 fluometric 법으로 측정한다.²²⁾ 그러나 이 검사법은 비타민 B₆ 섭취량이 매우 낮은 (0.8 mg/일 이하) 경우에는 비타민 B₆ 영양상태 지표로 사용될 수 있으나 보통 성인의 섭취범위인 1.0 mg에서 2.5 mg에서는 유용하게 사용할 수 없다. 더욱이 tryptophan대사가 비타민 B₆ 영양상태 이외의 다른 요인들에 의해서 영향을 받는 것으로 보고되어²³⁾ 현재는 비타민 B₆ 영양상태 판정방법으로 많이 쓰이지 않고 있다.

Methionin 부하검사도 tryptophan 부하검사와 마찬가지로 PLP가 요구되는 대사 경로의 소변 중 대사물을 이용한

것이다. 특히 cystathionine이 homoserine과 cystein으로 분해되게 하는 cystathionase가 비타민 B₆ 결핍에 민감하므로 methionin 3 g 투여후 cystathionine 배설량을 측정하는 것이다. 비타민 B₆ 결핍 식이를 시키고 methionin 부하후 cystathionine 배설량의 증가폭이 여성보다 남성이 더 높았으며 이 차이는 단백질 섭취량이 methionin 대사에 영향을 미치는 것으로 추정되었다.²⁴⁾ 더욱이 비타민 B₆ 영양상태 판정지표로서의 cystathionine 소변배설량에 대한 신뢰성 있는 자료가 부족하여 현재는 비타민 B₆ 영양상태 판정방법으로 많이 쓰이지 않고 있다.

필요량에 영향을 주는 요인

체내이용률

체내이용률에 영향을 주는 인자로는 식품가공시 발생하는 ε-pyridoxyllysine 형성, 불완전한 소화를 초래하는 식이 섬유질의 양, 피리독신 배당체와 같은 비타민 B₆ 유도체의 양등이 있다.²⁵⁾ 사람을 대상으로 한 식이섭취 연구에서 비타민 B₆의 체내이용률은 혼합식의 경우 75% 정도이었으며, 식이 내 피리독신 배당체 (PNG)의 체내이용률은 다른 비타민 B₆의 약 50%정도이며 혼합식의 경우 약 15%의 배당체를 함유한다.^{26,27)} 식품과 함께 섭취하지 않은 B₆ 유도체들의 흡수는 상대적이다. 50 mg의 PL이나 PLP를 투여했을 때 70%정도가 24시간 내에 소변으로 배출된 반면 피리독신은 40% 정도 소변으로 배출되어 피리독살보다 피리독신이 효율적으로 체내에 보유된 것으로 보고되었다.²⁸⁾ 피리독사민은 혈장 PLP 수준을 올리는 것에는 PN 보다 10% 덜 효율적인 것으로 보고되었다.²⁹⁾ 사람들은 동물성식품으로부터 PLP 또는 PMP의 형태로 섭취하고 있는 반면, 대부분의 평형연구는 B₆ 급원으로 피리독신을 사용하고 있으므로 이들 연구결과로부터 필요량을 도출할 때는 실제 필요량보다 낮게 추정될 수 있다. 채식주의자의 경우, 비타민 B₆의 높은 섭취량 (2.83 ± 0.98 mg/일)에도 불구하고 비타민 B₆ 영양상태 지표 중의 하나인 α-EAST 활성계수가 낮게 나타나,³⁰⁾ 두류, 바나나 등과 같은 생체이용률이 높은 식품의 섭취가 권장된다.

영양소간 상호작용

PLP가 아미노산 대사에 관여하는 많은 효소의 조효소이므로 B₆ 필요량은 단백질 섭취량에 영향을 받는 것으로 알려져 왔다. 혈장 PLP 농도는 비타민 B₆의 절대섭취량 (mg)과의 상관관계도 매우 높게 나타났을 뿐만 아니라 단백질 섭취량 당 비타민 B₆의 섭취량 (B₆섭취량/단백질섭취량, mg/g)

과의 상관관계도 매우 높게 나타났다.^{19,20,30,31)} 또한 혈장 PLP 농도와 소변중 4-PA 배설량은 단백질 섭취량과 역 상관관계에 있어,³³⁾ 단백질 섭취량이 늘어날수록 비타민 B₆ 요구량이 늘어나는 것으로 추정되었다. 이를 바탕으로 1995년과 2000년 한국인영양권장량 설정시 비타민 B₆의 성인 권장량을 섭취단백질 g당 비타민 B₆ 0.02 mg 권장하였다. 미국 국민건강영양조사 (2003~2004) 분석결과, 혈장 PLP 수준은 단백질의 일일섭취량이 1 g 추가될수록 1 nmol/L 증가하는 것으로 나타났고, 비타민 B₆의 일일섭취량이 1 mg 추가될수록 12 nmol/L 증가하는 것으로 나타났다.³⁴⁾ 그러나 식이단백질 섭취수준이 B₆ 영양상태에 별 영향을 주지 못했음도 보고³⁵⁾ 되었다.

그러므로 단백질 섭취량이 비타민 B₆ 필요량에 영향을 주는 것은 확실하나, 비타민 B₆ 필요량을 단백질 섭취량에 대한 비타민 B₆ 섭취비율로 나타내는 것은 B₆ 필요량을 설정하기 위하여 또 다른 영양소 섭취량 산정 과정의 불필요한 가정을 더할 수 있는 여지가 있으므로 최근의 평균필요량 설정 방법에는 채택하지 않고, 비타민 B₆ 대사연구 결과의 비타민 B₆ 섭취량을 토대로 설정한다. 그 밖에 정량화하기에는 자료가 충분하지 않으나 포도당 섭취가 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고³⁶⁾ 되었다.

생리적 요구

성인의 경우 남성보다 여성의 비타민 B₆ 필요량이 대체로 낮은 것으로 보고되고 있다. Miller 등³²⁾은 20대 남성 8명을 대상으로 1.6 mg을 함유한 식이를 섭취시켰을 때 혈장 PLP 수준이 30 nmol/L를 유지하였으므로 평균필요량이 1.5 mg보다는 낮을 것으로 제안하였다. Brown 등¹⁸⁾은 결핍-보충 연구에서 성인여자의 평균필요량을 1.0 mg 피리독신으로 성인남자보다 낮게 제안하였다. 우리나라 성인 294명을 대상으로 한 연구⁷⁾에서 비타민 B₆ 영양상태 양호 기준인 혈장 PLP 수준이 > 30 nmol/L 이상인 사람의 B₆ 섭취량은 1.530 ± 0.595 mg/일 (남, 1.609 ± 1.202 mg/일; 여, 1.461 ± 0.688 mg/일)로 양호한 혈장 PLP 수준을 유지하는 성인의 경우 여자가 남자보다 비타민 B₆ 섭취 절대량은 낮았다. 이 경향은 2005년 국민건강영양조사결과에서도 나타나 여성성인의 경우 1.5 ± 0.9 mg/일 (50 percentile: 1.3 mg/일)을 섭취하고 있어 남자 성인의 섭취량인 1.8 ± 1.1 mg/일 (50 percentile: 1.5 mg/일) 보다 다소 낮게 섭취하고 있음으로 나타났으며, 최근의 미국의 건강영양조사결과 분석 보고³⁴⁾에서도 여자의 혈장 PLP 수준이 남자의 혈장 PLP 수준에 비해서 기하평균도 낮았으며, 미국의 결핍 판정수준인 혈장 PLP 수준 > 20 nmol/L

이하의 백분율도 높아 여자의 비타민 B₆ 영양상태가 남자의 비타민 B₆ 영양상태보다 불량한 것으로 나타났다. 그러나 이들 조사결과로는 여자의 상대적으로 높은 불량한 비타민 B₆ 영양상태가 섭취량의 불량에 기인한 것인지 필요량 증가에 의한 것인지를 판단하기는 어렵다.

노화가 비타민 B₆ 필요량에 미치는 영향에 대한 보고는 일치되지 않은 견해를 나타내고 있다. 노화가 비타민 B₆ 생체 내 이용률에 변화를 주지 않는다고 보고³⁷⁾된 반면 617명의 남자를 대상으로 한 연구에서 비타민 B₆ 수준은 나이가 들어감에 따라 감소되었다고 보고³⁸⁾되었다. 이를 바탕으로 미국은 비타민 B₆ 노인의 권장량을 성인보다 높게 설정하였다. 또한 청년 또는 중년 여성을 대상으로 정상 식사시 동일한 양 (22.3~2.4 mg/일)의 비타민 B₆를 공급하는 통제된 식사를 4주간 섭취시킨 후와 동일한 양 (8 mg/일)의 비타민 B₆를 보충시킨 후 비타민 B₆ 영양상태를 평가한 연구³⁹⁾에서 청년에 비해 중년이 정상 섭취시 혈장 PLP가 낮았으며, 소변 4-PA가 다소 높았으며, 보충 후에는 혈장 PLP는 낮았으며, 소변 4-PA는 차이가 없어 비타민 B₆ 섭취량을 통제한 경우에도 비타민 B₆ 영양상태 평가지표에 연령이 영향을 미친다고 할 수 있다.

Ribaya-Mercado 등³²⁾은 60세 이상 노인 12명을 대상으로 결핍-보충 연구를 한 결과, 혈장 PLP 기준을 20 nmol/L로 할 때 평균필요량으로 남자 피리독신 1.3 mg (식품 B₆ 1.6 mg에 해당), 여자 피리독신 0.9 mg (식품 B₆ 1.1 mg에 해당) 미만을 제안하였다. Selhub 등⁴⁰⁾은 67세에서 96세까지의 노인 중 혈장 PLP 기준을 20 nmol/L 이상에 해당하는 노인들의 B₆ 섭취량을 1.3 mg으로 환산하였다. 우리나라의 경우 2005년 국민건강영양조사결과, 노인의 경우, 성인에 비해 권장량을 높이지 않은 2005년 섭취기준으로 대비해서도 50% 미만 섭취비율이 53~66%에 달하고 있는 실정이다.

임신부의 혈장 PLP 수준을 임신 전체 기간 동안 감소되며 특히 임신말기에는 급격히 감소하여 약 10 nmol/L까지 감소하는데,⁴¹⁾ 이 양은 임신으로 인한 혈액량의 증가로 인한 혈장농도의 감소를 감안해도 많은 양의 감소이다. 임신 후반기 태아의 혈장 PLP 농도는 모체보다 매우 높으며, 모체로부터 태아로의 적극적 흡수현상은 제대정맥과 제대동맥 사이의 PLP 농도차로 증명되었다.⁴¹⁻⁴³⁾ 한국인 임신부 (24~28주) 130명을 대상으로 한 연구⁴⁴⁾에서 임신부의 혈청 PLP 수준이 16.3 ± 18.1 nmol/L로 출산경험여성인 있는 비임신 여성 49명의 혈청 PLP 수준인 66.3 ± 29.0 nmol/L (혈청 PLP 수준 ≥ 30 nmol/L 91.8%)⁴⁵⁾보다 매우 낮았다. 이 변화가 임신 중 일어나는 정상적인 생리적 변

화인지, 비타민 영양상태 불량에 의한 것인지는 확실하지 않다.

임신으로 인한 단백질 부가량에 따른 비타민 B₆ 필요량 증가이외에도 비타민 B₆ 의존효소의 estrogen 유도, 아미노산 교체율의 증가, 태아의 비타민 B₆ 요구, 모체의 대사 요구량 때문에 증가하며,⁴⁵⁾ 자궁, 태반 및 태아에 비타민 B₆의 체내 보유량의 15% 정도 축적되는 것으로 추정된다.⁴³⁾ 모체혈장과 태반조직간, 태반조직과 신생아 제대혈장 사이, 모체혈장과 제대혈장 사이의 PLP 농도가 상관성이 있었으며,⁴⁶⁾ 임신부의 비타민 B₆ 영양상태는 출생 직후 영아의 아프가 (Apgar) 지수에 영향을 미칠 수 있으므로,⁴⁷⁾ 임신기에 비타민 B₆ 권장량을 비임신부보다 높게 설정할 필요가 있다. 혈장 PLP 수준은 임신시 낮아지는데 임신중독 증상이 있는 임신부의 경우 더욱 낮아졌다.⁴¹⁾ 임신중독 증 산모의 경우, 신생아의 제대혈액 PLP와 PLP 합성에 관여하는 태반 효소들 역시 감소됨이 관찰⁴⁸⁾되어 임신중독증 산모의 경우 필요량을 증가시켜야한다.

모유의 비타민 B₆ 수준이나 모유영양아의 비타민 B₆ 섭취량은 모체의 비타민 B₆ 섭취량에 비례하며,^{49,50)} 비타민 B₆ 필요량은 단백질 섭취량이 증가할수록 증가시켜야한다는 주장이 제기될 정도로 단백질 섭취량과 밀접한 관계가 있으므로, 단백질 요구량이 증가하는 수유기간 중에는 비타민 B₆ 섭취량도 증가시킬 필요가 있다. 수유부가 비타민 B₆를 2.5 mg/일 섭취시 모유영양아의 정상적인 성장과 비타민 B₆ 영양상태 평가지표를 만족시키기 위해 충분한 양인 모유의 비타민 B₆ 함량 0.15 mg/L을 충족할 수 있는 것으로 보고⁵⁰⁾된 바 있으므로, 수유부의 비타민 B₆ 요구량은 비수유부보다 20~30% 증가된다고 할 수 있다. 그러나 한국인 수유부 38명을 대상으로 한 대사연구⁵¹⁾에서 수유부의 비타민 B₆ 섭취량과 유즙내의 비타민 B₆ 수준과는 유의적인 상관관계가 없었으므로 수유부 비타민 B₆ 섭취량인 1.9 ± 0.8 mg/일이 정상적인 모유 비타민 B₆ 농도를 유지하기 위한 수유부의 충분한 섭취량으로 간주될 수 있다.

운동이 비타민 B₆ 필요량에 미치는 영향에 대한 다수의 연구들이 보고되었다. 운동에 따른 비타민 B₆ 영양상태,⁵²⁻⁵⁴⁾ 대사⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 및 경기력⁵⁸⁾에 대한 보고들이 있으나 운동 강도나 운동시간에 따라 일관된 효과를 보이지 않았거나, 비타민 B₆의 필요에 대한 운동의 효과를 정량화하기 어렵다. Crozier 등⁵²⁾은 운동 강도가 혈장 비타민 B₆ 농도가 일관되게 변하지 않았음을 보고하였으나 Leklem 등은 단시간 운동에서는 혈장 비타민 B₆ 농도 감소가 크지 않았다고 보고⁵³⁾한 반면, 50-km 울트라마라톤 같은 장시간 운동의 경우에는 운동 종료직후 혈장 PLP가 평균 31% 감소하였고,

이 감소정도는 운동종료 1시간 후에는 더욱 심해져 44%에 달하였다. 동시에 혈장 4-PA는 21% 증가하였다.⁵⁴⁾

만성질환

고호모시스테인혈증은 건강 위험요인 지표로 인식되어 왔으며, 관상순환계질환의 경우, 호모시스테인 수준이 10.2 μmol/L 이상인 경우 관상심장 질환이 위험이 증가됨이 보고⁵⁹⁾되었다. Framingham 연구⁴⁰⁾에서는 B₆ 섭취량 십분위수 최하위층의 경우는 혈액 호모시스테인 수준이 높았으며, 비타민 B₆ 섭취량과 혈장 호모시스테인 수준과는 역의 상관관계가 있음을 보고한 이래 유사한 연구결과들^{60,61)}이 보고되었다. 그러나 이는 심근경색과 관상심장질환의 발현이 비타민 B₆ 섭취상태가 가장 높은 오분위층이 가장 낮은 오분위층보다 30% 감소되었다는 보고⁶²⁾와 일치된 것이라 할 수도 있으나, 이 연구에서조차 위험도의 주된 감소는 최상위 또는 차상위 오분위층, 즉 비타민 B₆ 섭취량이 2.7~4.6 mg/일인 비교적 섭취량이 매우 높은 층에서 일어났다. 그러나 역설적이게도 이 같이 높은 B₆ 섭취량 수준에서는 B₆ 섭취량이 호모시스테인 수준에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.

또한 연구시작시 심장순환계질환이나 당뇨병이 없는 40세에서 75세 사이의 43,732명을 대상으로 14년간 추적연구를 한 미국 보건전문인 코호트연구에서 뇌졸중 사례를 보인 725명의 생활습관과 식사습관의 변수를 조정한 결과 B₆ 섭취량은 뇌졸중의 위험도와 의 상관관계는 없는 것으로 보고⁶³⁾되었다.

이와 같이 역학연구에서 B₆ 섭취량과 고호모시스테인혈증 또는 심장혈관계 질환 위험도의 연관관계가 모호하였으나 PLP 수준에 의해 측정된 낮은 비타민 B₆ 영양상태 그 자체가 낮은 호모시스테인 수준과는 독립된 변수로서 심장혈관질환과 상관관계가 높다는 후속연구들^{11,64,65)}이 보고되었으며, 이는 낮은 B₆ 영양상태와 염증지표와의 상관관계가 높은 것이 보고^{61,66-68)}되어 낮은 B₆ 영양상태가 염증을 악화시켜 심장 혈관 질환을 촉진시키는 원인으로 설명되기도 한다.

치매의 경우, 비타민 B₆와 호모시스테인 수준과의 관계는 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 알츠하이머질환이나 혈관성 치매와 비타민 B₆ 영양상태 불량과의 연관성에 대한 가능성도 꾸준히 제기되고 있다. 캐나다 연구⁶⁹⁾에 의하면, 혈장 PLP 수준이 30 nmol/L 이하인 비타민 B₆ 영양상태 불량인 층이 조사대상 장기환자의 5.3%이었다. 이들 중 60% 이상이 치매로 진단되었으며, 41%는 호모시스테인 수준이 13.3 μmol/L 이상인 고호모시스테인혈증을 보였으나 비

타민 B₆와 연관성은 보이지 않았다. 또한 Seshadri⁷⁰⁾도 호모시스테인 수준이 14 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우 알츠하이머질 환 위험이 증가됨을 보고하였다. Miller 등⁷¹⁾은 낮은 PLP 수준은 뇌혈관질환보다는 알츠하이머 질환과 상관관계가 매우 높음을 보고하였다. 반면에 Fassbender 등⁷²⁾은 뇌혈관질환을 동반하지 않은 환자와 비교할 때 피질하 혈관 뇌 질환의 경우, 혈장 비타민 B₆ 수준이 매우 낮았음을 보고하였다. 또한 알츠하이머환자에서 피질하 회백질 병변과 낮은 비타민 B₆ 수준과 연관성이 높음도 보고⁷³⁾되었다.

제 1형 당뇨병 아동⁷⁴⁾과 성인⁷⁵⁾의 혈중 비타민 B₆ 수준이 낮았으며, 당뇨 실험동물에서 정상적인 비타민 B₆ 수준을 유지하기 위한 비타민 B₆ 요구량이 증가하였다.⁷⁶⁾ 당뇨병 환자의 관리정책은 합병증의 예방이 매우 중요하며, 특히 혈관질환의 합병증 예방이 중요하다. 이 혈관질환의 전조 지표인 내피 기능부전 치료에 엽산과 더불어 비타민 B₆ 고용량 투여가 효과적이었으며,⁷⁷⁾ 임상적으로도 제 1형 당뇨병 환자의 내피기능 부전 회복에 비타민 B₆ 고용량 (100 mg/일) 투여가 효과적이었음이 보고⁷⁸⁾되었다. 제2형 당뇨병 환자에서의 심장혈관계질환과 낮은 혈장 비타민 B₆ 농도사이의 연관성이 높지만 이 관계는 염증지표들에 의해서 조정될 수 있으므로 이미 혈관질환이 발생한 환자의 치료법으로 비타민 B₆ 보충은 신중해야한다는 보고⁷⁹⁾도 있다. Gorson 등⁸⁰⁾은 다발성말초신경장애를 동반한 당뇨병 환자의 경우 비타민 B₆ 수준이 낮음을 보고하였다.

또한 류마티스관절염 환자의 경우 정상인에 비해 비타민 B₆ 영양상태가 불량하고, 이 비정상적인 비타민 B₆ 영양상태는 류마티스관절염 환자의 증상의 심각성과 관련이 높은 것으로 보고되고 있고,^{81,82)} 이는 염증이 조직 내에서의 비타민 B₆의 고갈을 초래함에 의한 것으로 추정⁸³⁾되었다. 그러나 후속연구에서 50 mg/일, 30일간의 피리독신 보충으로 류마티스관절염환자의 비타민 B₆ 영양상태를 상당히 호전시켰으나 염증지표를 호전시키진 못한 것으로 보고되었다.⁸⁴⁾

그러므로 위의 연구결과로는 심장 혈관질환자, 치매, 당뇨병 환자, 류마티스관절염환자 등의 만성질환자의 경우 비타민 B₆ 필요량에 미치는 효과에 대해서 정량화하기에는 연구 형태가 적합하지 않으나 만성질환의 위험도가 높은 취약군의 경우 필요량을 어느 정도 증가시키는 것이 바람직하다고 생각된다.

기 타

고단위의 경구피임약을 복용하는 여성의 경우 트립토판 대사이상이 보고되었으며, 이 트립토판 대사이상은 비타민

B₆ 고농도 투여로 정상화되어,^{45,85-88)} 경구피임약 복용자에게 비타민 B₆의 고농도 보충이 권고되기도 했다.⁸⁹⁾ 그러나 고농도의 에스트로겐 수준을 함유했던 초기의 경구피임약의 특성을 고려하여볼 때 이 대사이상은 약물복용에 따른 비타민 B₆ 결핍에 의한 것이라기보다는 고농도의 에스트로겐의 직접적인 효과라는 보고⁹⁰⁾와 경구피임약 복용자와 경구피임약 비복용자 사이의 혈장 PLP 수준의 차이가 식이 차이에 의한 차이로 설명되어질 수 있을 정도의 미미한 차이라는 보고⁹¹⁾도 있었다. 또한 이 경구피임약 복용자의 낮은 혈장 PLP 수준은 단순히 세포 내외 구획 사이의 재배치⁹²⁾이거나 PLP로부터 다른 비타민 B₆ 유도체로 변환⁹³⁾일 수 있다는 가설이 제시되기도 했다. 그러나 최근의 대규모의 연구에서도 경구피임약 복용자의 경우 비복용자에 비해 낮은 혈장 PLP 수준을 보였다.^{33,94)}

알코올 중독자의 경우 혈장 PLP 수준이 낮았으며, 섭취 불량 또는 간 질환이 있을 때 더욱 심화되었다. 이것은 아세트알데히드가 세포에 의한 PLP 생성을 감소시키기 때문으로 추정된다.²⁾ 흡연자의 경우, 헤마토크리트로 보정을 한 후에도 비흡연자에 비해 적혈구 PLP 수준이 낮았으며,⁹⁵⁾ 이 흡연자의 낮은 비타민 B₆ 영양상태는 대규모 연구에서도 낮은 혈장 PLP 수준으로 확인되었으며, 비타민 B₆ 섭취량의 증가함에 따른 혈장 PLP 수준증가 정도도 비흡연자에 비해 지체됨이 보고³⁴⁾되었으나 그 기전에 대해서는 확실하지 않다.

그러므로 낮은 PLP수준으로 대표되는 비타민 B₆ 장기간 결핍으로 인한 호모시스테인 수준의 증가가 건강위험지표로 널리 인식되는 점을 고려할 때 경구피임약 복용자나 장기간 복용해온 사람, 음주, 흡연자의 경우 비타민 B₆ 필요량을 늘려야 할 필요가 있다.

Literature cited

- 1) Rybak ME, Jain RB, Pfeiffer CM. Clinical vitamin B₆ analysis: an interlaboratory comparison of pyridoxal 5'-phosphate measurement in serum. *Clin Chem* 2005; 51: 1223-1231
- 2) Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1974; 53: 693-704
- 3) Lumeng L, Ryan MP, Li TK. Validation of diagnostic value of plasma pyridoxal phosphate measurements in vitamin B₆ nutrition of the rats. *J Nutr* 1978; 108: 545-553
- 4) Lui A, Lumeng L, Aronoff GR, Li TK. Relationship between body store of vitamin B₆ and plasma pyridoxal-P clearance: Metabolic balance studies in humans. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 491-497

- 5) Bor MV, Refsum H, Bisp MR, Bleie O, Schneede J, Nordrehaug JE, Ueland PM, Nygard OK, Nexo E. Plasma vitamin B₆ vitamers before and after oral vitamin B₆ treatment: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2003; 49:155-161
- 6) Leklem JE. Vitamin B₆: A status report. *J Nutr* 1990; 120: 1503-15087
- 7) Cho Y, Kim B. Evaluation of vitamin B₆ status and RDA in young Koreans. *Ann Nutr Met* 2004; 48:235-240
- 8) Lim MY, Nam YS, Kim SS, Chang NS. Vitamin B status and serum homocysteine levels in infertile woman. *Korean J Nutr* 2004; 37: 115-122
- 9) Lin PT, Cheng CH, Liaw YP, Lee BJ, Lee TW, Huang YC. Low pyridoxal 5'-phosphate is associated with increased risk of coronary artery disease. *Nutrition* 2006; 22: 1146-1151
- 10) Chang SJ, Hsiao LJ, Lee YC, Hsuen SY. Vitamin B₆ status assessment in relation to dietary intake in high school student aged 16-18 years. *Br J Nutr* 2007; 97: 764-769
- 11) Huang YC, Chang HH, Huang SC, Cheng CH, Lee BJ, Cheng SY, Su KH. Plasma pyridoxal 5'-phosphate is a significant indicator of immune responses in the mechanically ventilated critically ill. *Nutrition* 2005; 21: 779-785
- 12) Chiang EP, Bagley PJ, Roubenoff R, Nadeau M, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration is correlated with functional vitamin B₆ indices in patients with rheumatoid arthritis and marginal vitamin B₆ status. *J Nutr* 2003; 133: 1056-1059
- 13) Chabner B, Livingston DA. A simple enzymic assay for pyridoxal phosphate. *Anal Biochem* 1970; 34: 413-423
- 14) Han Q, Xu M, Tang L, Tan X, Tan X, Tan Y. Homogeneous non-radioactive, enzymatic assay for plasma pyridoxal 5'-phosphate. *Clin Chem* 2002; 48: 1560-1564
- 15) Bisp MR, Bor MV, Heinsvig EM, Kall MA, Nexo E. Determination of vitamin B₆ vitamers and pyridoxic acid in plasma: development and evaluation of a high performance liquid chromatographic assay. *Anal Biochem* 2002; 305: 82-89
- 16) Rybak ME, Pfeiffer CM. Clinical analysis of vitamin B₆: determination of pyridoxal 5'-phosphate and 4-pyridoxic acid in human serum by reversed-phase high performance liquid chromatography with chlorite postcolumn derivatization. *Anal Biochem* 2004; 333: 336-344
- 17) Bates CJ, Pentieva KD, Matthew N, Macdonald A. A simple, sensitive and reproducible assay for pyridoxal 5'-phosphate and 4-pyridoxic acid in human plasma. *Clin Chimica Acta* 1999; 280: 101-111
- 18) Brown RP, Rose DP, Leklem JE, Linkswiler H, Anand R. Urinary 4-pyridoxic acid, plasma pyridoxal phosphate, and erythrocyte aminotransferase levels in oral contraceptive users receiving controlled intakes of vitamin B₆. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 10-19
- 19) Kretsch MJ, Sauberlich HE, Skala JH, Johnson HL. Vitamin B₆ requirement and status assessment: young women fed a depletion diet followed by a plant or animal-protein diet with graded amounts of vitamin B₆. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1091-1101
- 20) Hansen CM, Leklem JE, Miller LT. Changes in vitamin B₆ status indicators of women fed a constant protein diet with varying levels of vitamin B₆. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1379-1387
- 21) Rose RC, McCormick DB, Li TK, Lumeng L, Haddad JG Jr, Spector R. Transport and metabolism of vitamins. *Fed Proc* 1986; 45: 30-39
- 22) Brown RR. The tryptophan load test as an index of vitamin B₆ nutrition. In: Leklem JE, Reynolds RD eds. *Methods in vitamin B₆ nutrition*. New York: Plenum Press; 1981. pp321-340
- 23) Brown RR. Possible role for vitamin B₆ metabolism in cancer prevention and treatment. In: Leklem JE, Reynolds RE eds. *Clinical and physiological application of vitamin B₆*. New York: Liss; 1988. p.279-301
- 24) Linkswiler HM. Methionine metabolism excretion as affected by a vitamin B₆ deficiency. In: Leklem JE, Reynolds JE eds. *Methods in vitamin B₆ nutrition*. New York: Plenum Press; 1981. p.373-381
- 25) Leklem JE. Bioavailability of vitamins: application of human nutrition. In: Dobernz AR, Milner JA, Schweigert BS, eds. *Foods and agricultural research opportunities to improve human nutrition*. Newark: University of Delaware; 1986. p.A56-A73
- 26) Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL. Availability of vitamin B₆ and pantothenate in an average American diet in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1328-1337
- 27) Gregory JF. Bioavailability of vitamin B₆. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: S43- S48
- 28) Shane B. Vitamin B₆ and blood. In: *Human Vitamin B₆ requirements: Proceedings of a workshop*. Washington, DC: National Academy Press; 1978. pp111-128
- 29) Wozenski JR, Leklem JE, Miller LT. The metabolism of small doses of vitamin B₆ in men. *J Nutr* 1980; 110: 275-285
- 30) Waldmann A, Do B, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Dietary intake of vitamin B₆ and concentration of vitamin B₆ in blood samples of German vegan. *Pub Health Nutr* 2006; 9: 779-784
- 31) Huang YC, Chen W, Evans MC, Mitchell ME, Shultz TD. Vitamin B₆ requirement and status assessment of young women fed a high protein diet with various levels of vitamin B₆. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 208-20
- 32) Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Sahyoun N, Marrow FD, Gershoff SN. Vitamin B₆ Requirements of elderly men and women. *J Nutr* 1991; 121: 1062-1074
- 33) Miller LT, Leklem JE, Shultz TD. The Effect of protein on the metabolism of vitamin B₆ in humans. *J Nutr* 1985; 115: 1663-1672
- 34) Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1446-1454
- 35) Pennemans DL, van den Berg H, Westerterp KR. The influence of protein intake on vitamin B₆ metabolism differs in young and elderly humans. *J Nutr* 1994; 124: 1207-1214
- 36) Hofmann A, Reynolds RD, Somoak BL, Villanueva VG, Deuster PA. Plasma pyridoxal and pyridoxal 5'-phosphate concentration in response to ingestion of water or glucose polymer during a 2-h run. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 84-89
- 37) Ferroli CE, Trumbo PR. Bioavailability of vitamin B₆ in young and older man. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 68-71
- 38) Rose CS, Gyorgy P, Butler M. Age differences in vitamin B₆ status of 617 men. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 847-853
- 39) Lee CM, Leklem JE. Differences in vitamin B₆ status indicator response between young and middle aged women fed constant

- diets with levels of vitamin B₆. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 226-234
- 40) Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698
 - 41) Shane B, Contractor SF. Vitamin B₆ status and metabolism in pregnancy. In: Tryfiates GP, ed. Vitamin B₆ metabolism and role in growth. Westport: Food & Nutrition Press; 1980. p.131-171
 - 42) Contractor SF, Shane B. Blood and urine levels of vitamin B₆ in the mother and fetus before and after loading of the mother with vitamin B₆. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 635-640
 - 43) Contractor SF, Shane B. Metabolism of 14C pyridoxal in pregnant rat. *Biochim Biophys Acta* 1971; 230: 127-136
 - 44) Kim HS, Kim YJ, Chang NS. Effects of maternal 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFB) genotype, serom homocysteine and B vitamin levels on postnatal growth in their offsprings. *Korean J Nutr* 2006; 39: 264-273
 - 45) Shane B, Contractor SF. Assessment of vitamin B₆ status: Studies on pregnant women and oral contraceptive agent users. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 739-747
 - 46) Ahn HS, Lee GJ, Chang HY. Maternal vitamin B₆ intake and vitamin B₆ level in maternal, umbilical cord plasma and placenta. *Korean J Nutr* 2002; 35: 322-331
 - 47) Kang SA. Vitamin B₆ status of mothers: Relation to condition of newborn and the neonate. *Korean J Nutr* 1993; 26: 867-886
 - 48) Gaynor R, Dempsey WB. Vitamin B₆ enzymes in normal and pre-eclamptic human placentae. *Clin Chim Acta* 1972; 37: 411-416
 - 49) Kang-Yoon SA, Kirksey A, Giacoia G, West K. Vitamin B₆ status of breast-fed neonates: influence of pyridoxine supplementation on mothers and neonates. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 548-558
 - 50) Chang SJ, Kirksey A. Vitamin B₆ status of breast-fed infants in relation to pyridoxine HCl supplementation of mothers. *J Nutr Sci Vitaminol* 2002; 48: 10-17
 - 51) Chun YM, Kim YJ, Chang NS. Effects of maternal dietary intakes and health related behaviors on vitamin B concentrations in human milk. *Korean J Nutr* 2005; 38: 313-319
 - 52) Crozier PG, Cordain L, Dampson DA. Exercise-induced changes in plasma vitamin B₆ concentrations do not vary with exercise intensity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 552-558
 - 53) Leklem JE, Shultz TD. Increased plasma pyridoxal 5'-phosphate and vitamin B₆ in male adolescents after 4500-meter run. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 541-548
 - 54) Leonard SW, Leklem JE. Plasma B₆ vitamers changes following a 50-km ultra-marathon. *Int J Sport Nutr Exer Metab* 2000; 10: 302-314
 - 55) Manore MM, Leklem JE, Walter MG. Vitamin B₆ metabolism as affected by exercise in trained and untrained women fed diets differing in carbohydrate and vitamin B₆ content. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 995-1004
 - 56) Choi E, Cho Y. Vitamin B₆ deficiency can reduce fuel storage and utilization in physically trained rats. *Int J Vit Nutr Res* 2008; 78: 64-69
 - 57) Choi E, Cho Y. Effect of vitamin B₆ deficiency on antioxidative status in rats with exercised-induced oxidative stress. *Nutr Res Pract* 2009; 3: 208-211
 - 58) van der Beek EJ, van Dokkum W, Wedel M, Schrijver J, van der Berg H. Thiamin, riboflavin and vitamin B₆: Impact of restricted intake on physical performance in man. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 629-640
 - 59) Spence JD. Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocysteine levels go? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 85-86
 - 60) Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J. Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97: 437-446
 - 61) Folsom AR, Desvarieux M, Nieto FJ, Boland LL, Ballantyne CM, Chambless LE. B vitamin status and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2003; 169: 169-174
 - 62) Rimm EB, Willet WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-364
 - 63) He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Folate, vitamin B₆, and B₁₂ intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004; 35: 169-174
 - 64) Kelly PJ, Shih V, Kristler JP, Barron M, Lee H, Mandell R, Furie KL. Low vitamin B₆, but not homocysteine, is associated with increased risk of stroke and transient ischemic attack in the era of folic acid grain fortification. *Stroke* 2003; 34: e51-e54
 - 65) Page JH, Ma J, Chiuvè SE, Stampfer MJ, Selhub J, Manson JE, Rimm EB. Plasma vitamin B₆ and risk of myocardial infarction in women. *Circulation* 2009; 120: 649-655
 - 66) Friso S, Jacques PF, Wilson PWF, Rosengerg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B₆ is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 2001; 103: 2788-2791
 - 67) Friso S, Girelli D, Martinelli N, Olivieri O, Lotto V, Bozzini C. Low plasma vitamin B₆ concentrations and modulation of coronary artery disease risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 992-998
 - 68) Kelly PJ, Kristler JP, Shih V, Mandell R, Atassi N, Barron M, Lee H, Silveira S, Furie KL. Inflammation, homocysteine, and vitamin B₆ status after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 12-15
 - 69) Paukionis L, Kane SL, Meckling KA. Vitamin status and cognitive function in a long-term care population. *BMC Geriatr* 2005; 5: 16
 - 70) Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimer Dis* 2006; 9: 393-398
 - 71) Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B₆, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58: 1471-1475
 - 72) Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiography. *Lancet* 1999; 353: 1586-1587
 - 73) Mulder C, Scheltens P, Barkhof F, Gundy C, Verstraeten RA, de Leeuw FE. Low vitamin B₆ levels are associated with white matter lesions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1073-1074
 - 74) Wilson RG, Davis RE. Serum pyridoxal concentrations in chil-

- dren with diabetes mellitus. *Pathology* 1977; 9: 95-98
- 75) Davis RE, Calder JS, Curnow DH. serum pyridoxal and folate concentrations in diabetics. *Pathology* 1976; 8: 151-156
- 76) Okada M, Shibuya M, Yamamoto E, Murakami Y. Effects of diabetes on vitamin B₆ requirement in experimental animals. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 221-225
- 77) Constans J, Blann AD, Resplandy F, Parrot F, Renard M, Seigneur M, Guérin V, Boisseau M, Conri C. Three months supplementation of hyperhomocysteinaemic patients with folic acid and vitamin B₆ improves biological markers of endothelial dysfunction. *Br J Haematol* 1999; 107: 776-778
- 78) Mackenzie KE, Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Piotto L, Couper JJ. Folate and vitamin B₆ rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2006; 118: 242-253
- 79) Cigolini M, Lagulli MP, Miconi V, Lorenzi T, Lombardi S, Targher G. Inflammatory variables may mediate the link between low plasma vitamin B₆ concentrations and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Nutr Metabol Cardiovas Dis* 2006; 16: e9-e10
- 80) Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 354-358
- 81) Roubenoff R, Roubenoff RA, Selhub J, Nadeau MR, Cannon JG, Freeman LM, Dinarello CA, Rosenberg IH. Abnormal vitamin B₆ status in rheumatoid cachexia. Association with spontaneous tumor necrosis factor alpha production and markers of inflammation. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 105-109
- 82) Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, Nadeau M, Roubenoff R. Abnormal vitamin B₆ status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114: 283-287
- 83) Chiang EP, Smith DE, Selhub J, Dallal G, Wang YC, Roubenoff R. Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B₆. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1254-R1262
- 84) Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallal G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B₆ deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1404-R1411
- 85) Rose DP. Oral contraceptives and vitamin B₆. Proceedings of a workshop on Human Vitamin B₆ Requirement. Washington D.C: National Academy Press; 1978. p.193-201
- 86) Bermond P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B₆. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4: 45-54
- 87) Lubby AL, Brin M, Gordon M, Davis P, Murphy M, Spiegel H. Vitamin B₆ metabolism in users of oral contraceptive agents. I. Abnormal urinary xanthurenic acid excretion and its correction by pyridoxine. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 684-693
- 88) Aly HE, Donald EA, Simpson MH. Oral contraceptives and vitamin B₆ metabolism. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 297-303
- 89) Nutrition Review. The vitamin B₆ requirement in oral contraceptive users. *Nutr Rev* 1979; 37: 344-345
- 90) Bender DA. Effects of oestradiol and vitamin B₆ on tryptophan metabolism in rats: implications for the interpretation of the tryptophan load test for vitamin B₆ nutritional status. *Br J Nutr* 1983; 50: 33-42
- 91) Leklem JE. Vitamin B₆ requirement and oral contraceptive use-a concern? *J Nutr* 1986; 116: 475-477
- 92) Lumeng L, Cleary RE, Li TK. Effect of oral contraceptives on the plasma concentration of pyridoxal phosphate. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 326-333
- 93) Masse PG, Van den Berg H, Duguay C, Beaulieu G, Simard JM. Early effect of a low dose (30 micrograms) ethinyl estradiol-containing Triphasil on vitamin B₆ status. A follow-up study on six menstrual cycles. *Int J Vit Nutr Res* 1996; 66: 46-54
- 94) Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B₆ and vitamin B₁₂ in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003; 112: 37-41
- 95) Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ. Vitamin B₆ nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1058-1061